



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Doris Pelc

ANTIBIOTSKA PROFILAKSA U STOMATOLOŠKIM ZAHVATIMA

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, u Zavodu za internu medicinu KBC-a „Sestre milosrdnice“.

Mentor: doc. dr. sc. Šime Manola, KBC „Sestre milosrdnice“

Lektor za hrvatski jezik: Irena Lacković, prof.

Lektor za engleski jezik:

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadržava: 25 stranica

2 tablice

2 slike

CD

ZAHVALA

Zahvaljujem svojem mentoru doc. dr. sc. Šimi Manoli na pomoći oko izrade rada .Također zahvaljujem svojoj obitelji na strpljenju i podršci, posebno svojoj majci. Zahvaljujem i svojem dečku te prijateljima koji su mi svojim savjetima pomogli da šest godina studiranja prođe brže i lakše. Zahvaljujem profesorima i doktorima na svom znanju i iskustvu, profesionalnom i životnom, koje su mi prenijeli tijekom svih godina studiranja.

Antibiotska profilaksa u stomatologiji

Sažetak

Profilaktička terapija indicirana je u medicinski kompromitiranih pacijenata koji su skloniji razvoju komplikacija pri stomatološkim zahvatima. Profilaksu provodimo antibioticima, od kojih je amoksisicilin na prvom mjestu. Međutim, ne koristi se isključivo amoksisicilin, već postoji cijela grupa antibiotika indicirana kod profilakse ovisno o uvjetima, tj. o stanju pacijenta (alergičan na penicilin, ne može primiti lijek peroralno itd.). Također, neće svaki kompromitirani pacijent primiti profilaksu, već će to biti oni pacijenti čije je zdravstveno stanje jedna od indikacija za profilaksu. Postoji niz indikacija koje nam govore koji su to pacijenti s najvišim rizikom od obolijevanja infektivnim endokarditisom, infekcijom koja zahvaća endokard srca te može dovesti do teških i za život opasnih komplikacija. U ovom radu objasniti će se pojam infektivnog endokarditisa, opisati vrste antibiotika koje koristimo u profilaksi te nabrojiti stanja i bolesti koje pripadaju pod indikaciju profilakse.

Ključne riječi: antibiotik, profilaksa, infektivni endokarditis, indikacije.

Antibiotic prophylaxis in dentistry

Summary

Prophylactic therapy is indicated in medically compromised patients who run a greater risk of developing complications during dental procedures. During the prophylaxis, antibiotics are administered, among which amoxicillin is the primary agent of choice. However, amoxicillin is not the only one, there is a whole group of antibiotics indicated depending on the case (the patient is allergic to penicillin, cannot take the drug orally etc.). Furthermore, not all of the compromised patients will get the prophylactic treatment, but only those who have medical conditions that are indications for the treatment. There is a series of indications that reveal which patients run a greater risk of getting infective endocarditis, an infection affecting the endocardium of the heart that can lead to severe and life-threatening complications. This thesis aims to explain the condition of infective endocarditis and to describe the types of prophylactic antibiotics administered as well as medical conditions that are indications for prophylaxis.

Keywords: antibiotic; prophylaxis, infective endocarditis; indications

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. ANTIBIOTICI.....	2
2.1. Antibiotici koje koristimo u profilaksi	2
2.1.1. Penicilin.....	2
2.1.2. Cefalosporini	4
2.1.3. Makrolidi	5
2.1.4. Makrolidima slični antibiotici	5
2.2. Infektivni endokarditis	5
2.2.1. Klasifikacija i etiologija	6
2.2.2. Dijagnoza	7
2.2.3. Prognoza.....	7
2.2.4. Liječenje	7
2.3. Indikacije za antibiotsku profilaksu IE.....	8
2.4. Antibiotska profilaksa infektivnog endokarditisa	9
2.5. Antibiotska rezistencija	10
2.6. Dodatne indikacije.....	10
2.6.1. Pacijenti s umjetnim zglobovima	11
2.6.2. Imunokompromitirani pacijenti.....	11
2.6.3. Dijabetes.....	12
3. RASPRAVA.....	13
4. ZAKLJUČAK	14
5. LITERATURA.....	15
6. ŽIVOTOPIS	19

POPIS KRATICA

PBP – penicilin vežući proteini

IE – infektivni endokarditis

IVDA – intravenozna uporaba droga

TTE – transtorakalna ehokardiografija

TEE – transezofagealna ehokardiografija

MR – magnetska rezonancija

CT – kompjuterizirana tomografija

AHA – American Heart Association

IM – intramuskularno

IV – intravenozno

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije

HIV – virus humane imunodeficijencije

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

1. UVOD

Profilaksa kao termin potječe iz 19. stoljeća i kombinacija je modernog latinskog (pro – prije) i grčkog (phulaxis – zaštita) jezika, a u medicini predstavlja zaštitu od bolesti, zaštitu zdravlja, preventivne mjere u sprječavanju određene bolesti i slično. (1) U stomatologiji se profilaksa izvodi pomoću antibiotika.

Antibiotici su antimikrobni lijekovi koji se upotrebljavaju za liječenje infekcija kada je prema kliničkoj procjeni obrana domaćina nedostatna za savladavanje postojeće ili buduće infekcije. Svrha je antibiotske terapije pomoći obrani domaćina u kontroli i eliminaciji mikroorganizama koji su u stanju nadjačati obrambene mehanizme domaćina i uzrokovati infekciju. (2)

Škotski bakteriolog, Alexander Fleming 1928. godine otkriva prvi antibiotik, penicilin, koji u upotrebu u kliničku praksu ulazi 40-ih godina 20. stoljeća, za vrijeme Drugoga svjetskog rata. (3) Od tada antibiotici imaju nezamjenjivu ulogu u suvremenoj medicini i predstavljaju jedno od najvećih medicinskih dostignuća prošloga stoljeća. (4)

Jedno je od tih medicinskih dostignuća i sama spoznaja o važnosti primjene antibiotske profilakse kod određenih medicinski kompromitiranih pacijenata. Iako postoji klasifikacija po kojoj se točno može odrediti kojim je to pacijentima sama profilaksa potrebna, a kojima nije, doktori dentalne medicine češće, iz straha i neznanja, odlučuju dati antibiotik i onim pacijentima kojima to nije potrebno. U današnje vrijeme, nekritičkog propisivanja lijekova, susrećemo se s gorućim problemom porasta rezistencije mikroorganizama na antibiotike, alergijske reakcije i posljedične superinfekcije. (5)

Republika Hrvatska prati trend visoke stope potrošnje antibiotika. Udio koji doktori dentalne medicine imaju u ukupnoj potrošnji antibiotika u Republici Hrvatskoj iznosi 7,41%. Prvi na listi najpropisivanijih lijekova nalaze se penicilini (80%), kako u ukupnoj, tako i u potrošnji doktora dentalne medicine, a slijede ih cefalosporini (9,4%). (6)

Svrha ovog diplomskog rada upoznati se vrstama antibiotika koje koristimo kod profilakse, bolesnicima koji su indikativni za takav tip terapije te objasniti posljedice manjka primjene antibiotske profilakse koje se javljaju u obliku infektivnog endokarditisa, opsežnih bakterijemija kod imunokompromitiranih pacijenata i slično.

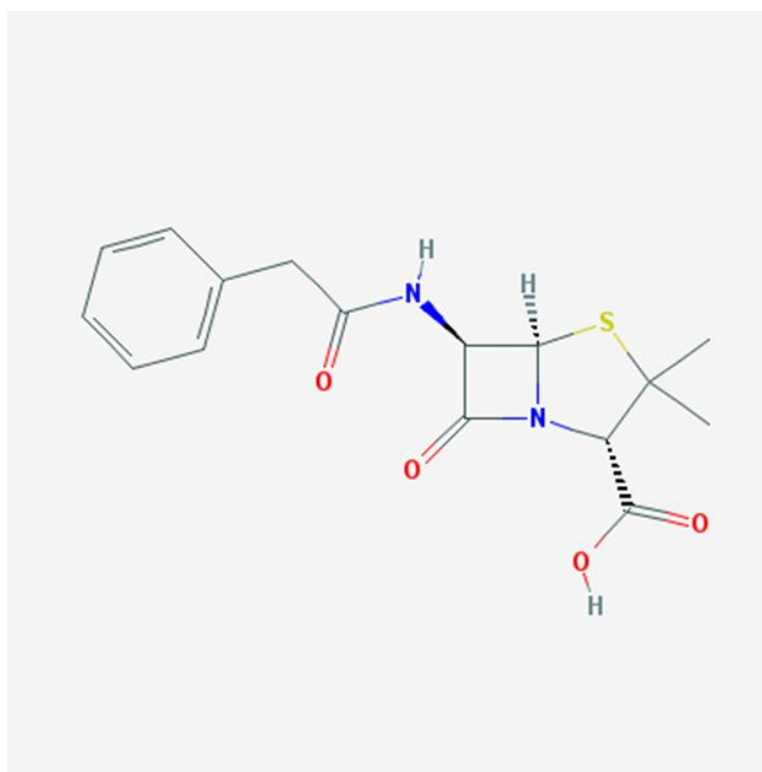
2. ANTIBIOTICI

Antibiotici pripadaju skupini antimikrobnih lijekova kojima se liječe infekcije uzrokovane bakterijama. Nazivaju se i kemoterapeuticima. Dije se na bakteriostatike i baktericide, dok pojedini antibiotici, ovisno o koncentraciji u kojoj se upotrebljavaju, mogu djelovati i baktericidno (utječu na sintezu stanične stijenke) i bakteriostatski (utječu na rast ili razmnožavanje bakterija). Važno je napomenuti da prilikom izbora antibiotika valja obratiti pažnju na imunološki sustav bolesnika te u slučaju imunosupresije i imunosuprimiranosti upotrijebiti baktericidne antibiotike. (7) Na tržištu se nalaze prirodni antibiotici, dobiveni sintezom, te polusintetski i kemijski sintetizirani antibiotici. (8)

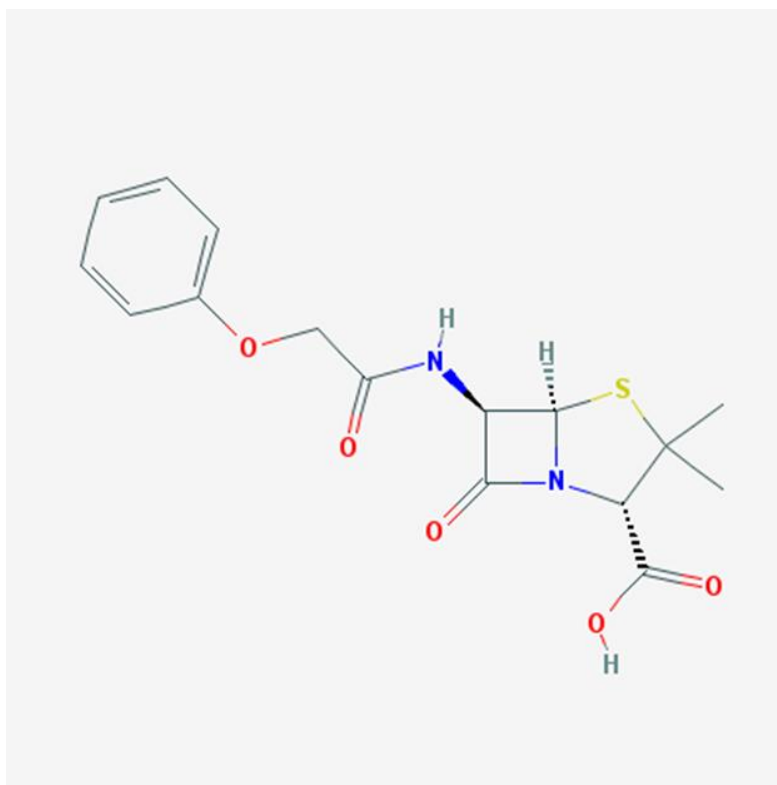
2.1. Antibiotici koje koristimo u profilaksi

2.1.1. Penicilin

Jedno od najvažnijih otkrića u medicini zbilo se 1928. godine kad je pronađen penicilin. Penicilin se danas dobiva iz filtrata kulture plijesni roda *Penicillium*. Ovisno o soju plijesni i sastavu hranilišta dobiva se: penicilin G ili benzilpenicilin i fenoksimetilpenicilin ili penicilin V. Uz ta dva prirodna penicilina, do danas su pronađeni i brojni polusintetički penicilini. (7)



Slika 1 Struktura penicilina G. Preuzeto iz (8)



Slika 2 Struktura penicilina V. Preuzeto iz (9)

Osnovna struktura penicilina sastoji se od tiazolidinskog prstena povezanog s β -laktamskim prstenom na koji se prihvaća postranični lanac R, što određuje veličinu antibakterijskih svojstava i farmakoloških značajki određenog penicilina. (7)

Različiti polusintetski penicilini pripremaju se dodavanjem postraničnih lanaca penicilinskoj jezgri. Tako su proizvedeni penicilini otporni na beta-laktamaze (npr. flukloksacilin) i penicilini širokoga spektra (npr. ampicilin, pivampicilin i amoksicilin). (11)

Penicilin je baktericid. Djeluje na izgradnju stanične stijenke bakterije. Stijenka tih bakterija sadržava mrežicu ukriženo vezanih mukopeptida mureina. Penicilin inhibira bakterijske transpeptidaze – enzime koji onemogućuju ukriženo vezanje mureina (peptidoglikana), čime se bakterijskoj stanici smanjuje čvrstoća. Stanica s tako nepravilno sastavljenom stijenkom nije u mogućnosti održavati osmotski gradijent prema okolini pa puca. (12)

Antimikrobni spektar prirodnog penicilina je: Streptococcus, Staphylococcus (koji ne producira penicilinazu), Treponema, Actinomyces, Fusobacterium spp. i oralni anaerobi, dok je kod amoksicilina (polusintetski penicilin koji koristimo kod antibiotkse profilakse) isti kao kod penicilina, ali su osjetljiviji Escherichia coli i Haemophilus influenzae što znači da ima

proširen spektar na Gramm (-) aerobe koji su nešto rjeđe uključeni u odontogenu infekciju. (13)

Kombinacija penicilina i inhibitora beta-laktamaze sastoji se od dvije antibiotske komponente – amoksicilina i klavulanske kiseline (betalaktamskog kemoterapeutika čije je antibiotsko djelovanje vrlo slabo, ali zato inhibira djelovanje većine betalaktamaza). Antimikrobni spektar je kao i onaj amoksicilina, a osjetljiva je i *Klebsiella* te anaerobi. (13)

Prva generacija	Druga generacija	Treća generacija	Četvrta generacija
Parenteralni			
Cefazolin	cefoksilin cefuroksim	cefoperazon cefotaksim ceftazidim ceftriakson	cefepim
Oralni			
Cefaleksin		cefiksim cefpodoksim	

Tablica 1 Podjela cefalosporina po generacijama. Preuzeto iz (12)

2.1.2. Cefalosporini

Cefalosporini su antibiotici dobiveni iz plijesni *Cephalosporium acremonium*, izolirani 1948. godine. Cefalosporini su kemijski slični penicilinu. Molekula im je građena od β -laktamskog prstena, dihidrotiazidnog prstena i postranog lanca. Zajedno se s penicilinom ubrajaju u skupinu beta-laktamskih antibiotika. Mehanizam im je antibakterijskog djelovanja kao kod penicilina. I oni inhibiraju sintezu stanične stijenke bakterije, što dovodi do njenog raspada. Zahvatna točka djelovanja cefalosporina su tzv. PBP (penicillin-binding-proteins) (transpeptidaze, karboksipeptidaze) koje inhibiraju i time onemogućuju sintezu peptidoglikana u staničnoj stijenci bakterija. (14)

Spektar djelovanja cefalosporina je širok, imaju baktericidni učinak i nisku toksičnost. Nedostatak je ograničen ili nikakav učinak na enterokoke, a u nas registrirani cefalosporini nemaju klinički značajan učinak na anaerobe. (13)

Cefalosporini se prema vremenu pojavljivanja na tržištu dijele u četiri generacije. (14)

2.1.3. Makrolidi

Makrolidnu skupinu antibiotika karakterizira višечlani laktonski prsten na koji je vezan jedan ili više deoksi-šećera. Naznačajniji je predstavnik skupine eritromicin, a ostali predstavnici su azitromicin (Sumamed), klaritromicin i telitromicin. (15)

Eritromicin djeluje na aerobne gram-pozitivne bakterije, napose streptokoke i korinebakterije. Na gram-negativne uglavnom ne djeluje, osim gonokoka, menigokoka, hemofilusa i legionele. Uz to djeluje na spirohete, mikoplazme i klamidije. Ostali članovi makrolidne skupine imaju ili antibakterijski spektar kao eritromicin (poput klaritromicina) ili malo širi spektar, poput azitromicina, koji djeluje slabije na gram-pozitivne uzročnike, ali bolje na *Haemophilus influenzae*, gonokoke i klamidije, atipične mikobakterije, legionele i *Toxoplasma gondii*. (16)

2.1.4. Makrolidima slični antibiotici

Klindamicin pripada u skupinu antibiotika sličnih makrolidima. Mehanizam djelovanja mu je kao eritromicinu (makrolid), što znači da ovisno o koncentraciji na mjestu djelovanja on može biti bakteriostatik i baktericid. Klindamicin inhibira sintezu bakterijskih proteina vezivanjem za podjedinice 50-S ribosoma. (16)

Klindamicin je visoko učinkovit protiv gotovo svih anaeroba i većine aeroba uzročnika odontogene infekcije. Djeluje na streptokoke grupe A i na većinu sojeva stafilokoka uključujući i one rezistentne na penicilin. Ne djeluje na enterokoke i Gram (-) aerobe. Kliničku primjenu klindamicina uvjetuje dobar učinak na anaerobe, dobro prodiranje u kost, ali i nuspojava – pseudomembranozni enterokolitis. (13)

2.2. Infektivni endokarditis

Infektivni endokarditis (IE) težak je oblik bolesti srčanih zalistaka koja, unatoč značajnom napretku u dijagnostici i terapijskim mogućnostima, još uvijek ima lošu prognozu i visoku smrtnost. U zadnjih je nekoliko godina epidemiološki profil IE izmijenjen. Taj je trend povezan s povećanom incidencijom stafilokoka te smanjenom incidencijom oralnih streptokoka kao uzročnika IE. Optimalno zbrinjavanje IE zahtijeva multidisciplinarni pristup

koji uključuje kardiologa, specijalista infektivnih bolesti, a često i specijaliste drugih djelatnosti, kao i rano uključivanje kardiokirurga. (17)

2.2.1. Klasifikacija i etiologija

Prema kliničkom tijeku i mjestu nastanka razlikujemo nekoliko oblika infektivnog endokarditisa. Endokarditis nativnih valvula pojavljuje se uglavnom u bolesnika koji imaju predisponirajuću stečenu ili urođenu srčanu leziju. Od stečenih lezija najčešće su reumatska bolest srca, prolaps mitralne valvule i degenerativna oštećenja mitralne i aortalne valvule, a od kongenitalnih biskupidalna aortalna valvula, ventrikularni septalni defekt i koarktacija aorte.

Endokarditis nativnih valvula može biti akutni i subakutni. Akutni se endokarditis očituje naglim razvojem teške kliničke slike već tijekom nekoliko dana, a najčešće ga uzrokuju primarno patogeni mikroorganizmi kao što su stafilokoki (*Staphylococcus aureus*), grupa A hemolitičkih streptokoka, gonokoki ili pneumokoki. Subakutni endokarditis oblik je bolesti čija se klinička slika razvija postupno, tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci, a obično je uzrokovan slabo virulentnim streptokokima (*Streptococcus viridans*).

Endokarditis umjetnih valvula podijeljen je na "rani" i "kasni". Rani se endokarditis pojavljuje unutar 60 dana od implantacije valvule, a kasni endokarditis nakon toga vremena. Rani endokarditis uglavnom nastaje zbog kontaminacije otpornim bakterijama u perioperativnom periodu (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, kolikiformne bakterije), dok kasni endokarditis uzrokuju slabo virulentni mikroorganizmi uneseni pri operaciji ili nastali u tijeku prolaznih asimptomatskih bakterijemija (*Streptococcus sporogenes*, gram-negativni bacili, *Staphylococcus epidermidis*).

Endokarditis desne strane srca čest je kod intravenske zlouporabe droga ili primjene centralnih venskih katetera, jer takvi postupci omogućuju ulazak mikroorganizama i onečišćene kože (*Staphylococcus aureus*, gram-negativni bacili, *Streptococcus viridans*).

Najčešće mjesto infekcije je trikuspidalna valvula, a ostale su valvule rjeđe zahvaćene.

Zahvaljujući profilaksi reumatske vrućice i antibiotskoj terapiji epidemiološka se slika infektivnog endokarditisa znatno promijenila. (18) Nekad je ta bolest zahvaćala mlađe odrasle osobe s dobro definiranom (uglavnom reumatskom) bolesti srčanih zalistaka, a sada IE zahvaća osobe starije životne dobi.

Pojavili su se novi predisponirajući čimbenici – umjetni srčani zalisci, degenerativna skleroza zalistaka, intravenska ovisnost (IVDA), čimbenici povezani s većim brojem invazivnih procedura s rizikom za bakterijemiju koji rezultiraju infektivnim endokarditisom kao posljedicom zdravstvene njege, a koji čini do 30% slučajeva IE. (17)

2.2.2. Dijagnoza

Klinički je tijek IE vrlo promjenljiv ovisno o uzročnom mikroorganizmu, prisutnosti ili odsutnosti preegzistentnog oštećenja srca i načinu kliničke prezentacije. Atipična klinička prezentacija česta je kod starijih ili imunokompromitiranih pacijenata. Dijagnoza također može biti otežana kod pacijenata s umjetnim zaliscima ili drugim intrakardijalnim napravama te kod infektivnog endokarditisa s negativnom hemokulturom. Ehokardiografija i hemokulture temelj su dijagnoze infektivnog endokarditisa. Prvo se izvodi transtorakalna ehokardiografija (TTE), ali u većini slučajeva suspektnog ili potvrđenog IE trebalo bi izvesti TTE i transezofagealnu ehokardiografiju (TEE). Tri ehokardiografska znaka smatraju se glavnim kriterijima za IE, uključujući vegetacije, apscese i novonastalu dehiscijenciju umjetnog zaliska. Druge slikovne tehnike uključujući MRI, CT i invazivnu angiografiju ograničene su vrijednosti za dijagnosticiranje IE, ali su korisne u dijagnozi i zbrinjavanju njegovih komplikacija. (17)

2.2.3. Prognoza

Neliječen, infektivni endokarditis uvijek završava fatalno. Čak i uz liječenje, smrtnost je češća i prognoza je općenito lošija u starijih osoba, osoba s infekcijom koju uzrokuju rezistentni organizmi, osoba koje imaju i druge bolesti ili kad se s liječenjem započne kasno. Prognoza je bolja kod desnostranog nego kod lijevostranog endokarditisa, jer se disfunkcija trikuspidalnog zaliska bolje podnosi, izostaju sistemske embolije, a desnostrani *S. aureus* endokarditis bolje odgovara na antimikrobnu terapiju. (19)

2.2.4. Liječenje

Liječi se antimikrobicima duže nego inače. Kirurški zahvat može biti nužan kod mehaničkih komplikacija ili rezistentnih organizama. Antimikrobnu terapiju treba dati parenteralno. Kako se terapija mora davati 2 – 8 tjedana, često se intravenska terapija provodi kod kuće. (19)

2.3. Indikacije za antibiotsku profilaksu IE

O antibiotskoj profilaksi treba razmišljati samo kod pacijenata s najvišim rizikom razvoja IE:

1. pacijenti s umjetnim zaliscima ili umjetnim materijalima korištenim u popravljanju srčanog zaliska
2. pacijenti s preboljelim IE
3. pacijenti s prirođenom srčanom bolesti (s cijanotičnom prirođenom srčanom greškom bez kirurške korekcije ili sa zaostalim defektima, palijativnim šantovima ili premosnicama; s prirođenom bolesti srca, s kompletnom korekcijom defekta umjetnim materijalom postavljenim kirurški ili perkutanom tehnikom, do 6 mjeseci nakon zahvata; kada zaostaje defekt koji traje na mjestu implantacije umjetnog materijala ili naprave kirurškom ili perkutanom tehnikom).

Antibiotska profilaksa više se ne preporuča u ostalim oblicima valvularnih ili prirođenih srčanih bolesti. (17)

Postoje preporuke profilakse infektivnog endokarditisa kod pacijenata s najvišim rizikom te se klasificiraju prema vrsti rizičnog zahvata. O antibiotskoj profilaksi treba razmišljati kod izvođenja stomatoloških zahvata koji zahtijevaju manipulaciju oko gingivalne ili periapikalne regije zuba ili probijanje sluznice usta. (17) U skupinu zahvata koji uzrokuju bakterijemiju ne spadaju injekcije lokalnog anestetika u neupaljeno tkivo, dentalna radiografija, postavljanje mobilno-protetskih ili ortodontskih naprava, prilagodba ortodontskih naprava, ispadanje mliječnih zubi, krvarenje uslijed traume oralne sluznice. (20) Kod tih se zahvata antibiotska profilaksa ne preporuča.

Nadalje, pacemakeri i defibrilatori nisu indikacija za antibiotsku profilaksu. Profilaksa se također ne preporuča ni kod koronarnih bypassa i stentova (21) te venskih i arterijskih katetera. (20)

AHA nije našla uvjeravajuće dokaze da mikroorganizmi povezani s dentalnim zahvatima mogu dovesti do infekcije takvih naprava u bilo kojem trenutku poslije implantacije. (21, 22) Infekcije, koje se javljaju nakon implantacije naprave, najčešće su uzrokovane bakterijom *Staphylococcus aureus* i koagulaza negativnim stafilokokima te ostalim mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine, ali su povezane s kirurškom implementacijom ili ostalim aktivnim infekcijama. (23, 24)

2.4. Antibiotiska profilaksa infektivnog endokarditisa

Antibiotiska se profilaksa primjenjuje u jednoj dozi, 30 – 60 minuta prije zahvata. U slučaju da pacijent ne uzme antibiotik prije zahvata, profilaksa se može primijeniti do 2 sata nakon obavljenog zahvata. Iako postoje određena neslaganja oko in vivo učinkovitosti određenih antibiotika (11) na viridans streptokoke (uzročnike IE), AHA preporučuje primjenu ovih antibiotika. (Tablica 2)

Situacija	Antibiotik	Primjena - jedna doza 30 – 60 min prije zahvata	
		Odrasli	Djeca
Uobičajeno	amoksisilin	2 g PER OS	50 mg/kg PER OS
Ne može uzeti lijek per os	ampilicin ili cefazolin ili ceftriakson	2 g IM ili IV 1 g IM ili IV	50 mg/kg IM ili IV
Alergičan na peniciline	cefaleksin ili klindamicin ili	2 g PER OS 600 mg PER OS	50 mg/kg PER OS 20 mg/kg PER OS
	azitromcin ili klaritromicin	500 mg PER OS	15 mg/kg PER OS
Alergični na peniciline i ne mogu uzeti lijek per os	cefazolin ili ceftriakson ili	1 mg/kg IM ili IV	50 mg/kg IM ili IV
	klindamicin	600mg/kg IM ili IV	20 mg/kg IM ili IV

Tablica 2 Antibiotiska profilaksa za pacijente s rizikom od IE. Preuzeto iz (20)

AHA smjernice iz 2007. godine kazuju da antibiotik koji će se koristiti u profilaksi mora biti dan u jednoj dozi prije početka dentalnog postupka. (25) U slučaju da se antibiotik nije primijenio prije postupka, može se dati do dva sata nakon samog postupka. Kod pacijenata koji već uzimaju antibiotik, koji je također preporučen kod profilakse IE, kod profilakse ćemo dati dozu antibiotika drugog spektra. Na primjer: pacijent koji, iz drugih razloga, već koristi oralni penicilin, vjerojatno će u usnoj šupljini imati viridans grupu streptokoka koji su relativno rezistentni na beta-laktame. U ovakvim su situacijama, klindamicin, azitromicin ili klaritromicin preporučljivi samo za antibiotsku profilaksu. Alternativno, ako je moguće, sam se dentalni zahvat može odgoditi na najmanje 10 dana od završetka terapije oralnim penicilinom, kako bismo omogućili obnovu fiziološke flore usne šupljine. U situacijama kada pacijenti dugoročno primaju antibiotik protiv IE parenteralno, terapiju bi trebalo dati 30 do 60 minuta nakon što je pacijentu dan parenteralni antibiotik. Smatra se da će parenteralna

antimikrobna terapija administrirana u tako visokim dozama nadvladati bilo kakvu vrstu rezistencije niže razine koja se može razviti unutar flore usne šupljine. (25)

Cefalosporini se ne smiju koristiti kod pacijenata s anafilaksijom, angioedemom ili urtikarijom nakon primjene penicilina i ampicilina. (B)

2.5. Antibiotika rezistencija

Kod nepravilne primjene antibiotika može doći do izostanka učinka lijeka, a razlog tomu je krivo dana doza (premala doza, predugo trajanje liječenja); krivi izbor antibiotika (mikroorganizmi neosjetljivi na izabrani lijek); nepravilna kombinacija dvaju ili više antibiotika i/ili drugih lijekova (na primjer, istovremena upotreba baktericida i bakteriostatika, čije se djelovanje međusobno isključuje) te neopravdana profilaktička primjena. (27) Osim izostanka učinka lijeka, dugoročno gledajući, može doći i do razvitka mikrobne rezistencije. Sve veći rast rezistencije mikroorganizama na antibiotike prijeti povratom u pre-antibiotsku eru. (28) Zbog toga je ADA izdala upute u kojima stoji kako antibiotska profilaksa treba biti ograničena samo na one pacijente koji spadaju u rizičnu skupinu, tj. one koji imaju veći rizik od bakterijski uvjetovanih komplikacija nakon stomatološkog zahvata. (29)

2.6. Dodatne indikacije

Uz navedene kardiološke bolesnike, rizičnim se pacijentima smatraju:

- pacijenti s umjetnim zglobovima u razdoblju 2 godine od operacije
- pacijenti s prethodnom infekcijom umjetnog zgloba
- imunokompromitirani/ imunosuprimirani pacijenti (leukemija, infekcija virusom

humane imunodeficijencije (HIV) ili sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS), kasni stadij bolesti bubrega, dijaliza, kemoterapija, terapija kortikosteroidima i imunosupresivima i naslijeđeni genski defekti

- pacijenti s hemofilijom
- pacijenti s dijabetesom tipa I. (30)

2.6.1. Pacijenti s umjetnim zglobovima

Kod pacijenata, koji u svojoj anamnezi navode potpunu artroplastiku određenog zgloba, moguća je pojava dubokih hematogenih infekcija koje mogu dovesti do ozbiljnih komplikacija kao što je gubitak umjetnog zgloba ili čak smrt. (31, 32)

Pacijenti s povećanim rizikom od hematogenih infekcija su svi oni koji imaju umjetni zglob, koji su prethodno dobili infekciju spomenutog zgloba, koji imaju mega-proteze, koji boluju od upalnih artropatija (reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus), hemofilije, malnutricije ili imaju kompromitiran imunitet. (32)

Antibiotska profilaksa nije pokazala znatno smanjenje infekcije umjetnih zglobova nastalih nakon stomatoloških zahvata. (31, 33) Zbog toga, antibiotska profilaksa nije indicirana u stomatološkoj praksi kod pacijenata s metalnim pločicama, implantatima i ostalim što nije unutar sinovijalne tekućine te nije indicirana kao rutinska terapija kod većine pacijenata s totalnim zglobnim protezama. (32, 34)

2.6.2. Imunokompromitirani pacijenti

Pacijenti s kompromitiranim imunološkim sustavom predstavljaju posebnu skupinu za stomatologe. Zbog prirode njihove bolesti i/ili terapije koja dovodi do oslabljenog imuniteta, ovi pacijenti imaju veći rizik od razvoja bakterijemija koje, u odsutstvu adekvatnog imunološkog odgovora domaćina, mogu rapidno napredovati u septicemiju. (35,36).

Pacijenti koji su podvrgnuti kemoterapiji posebno su podložni sistemnim infekcijama zbog njihovog imunosuprimiranog stanja izazvanog lijekovima. Ne samo da su takvi pacijenti podložni većem riziku od infekcija, nego je i sam nastanak i širenje takve infekcije brži te posljedično opasan za život. Za te se pacijente ne preporuča profilaksa kod rutinskih stomatoloških zahvata, ali bi je trebalo imati u vidu kod invazivnih zahvata kao što su ekstrakcije zubi, subgingivalno čišćenje i poliranje korjenova te kod ostalih postupaka koji dovode do značajnijeg krvarenja i prolaska bakterija u sistemnu cirkulaciju.

Pacijenti koji boluju od humanog virusa imunodeficijencije, u odsutstvu bakterijske infekcije, ne trebaju primiti profilaksu. (37) Unatoč tome, ako postoji vjerojatnost da dođe do bakterijemije, doktor dentalne medicine trebao bi napraviti kliničku procjenu je li profilaksa u tom trenutku potrebna ili nije. Razlog tomu povećan je rizik od ozbiljne sistemne infekcije

nastale u vrlo kratkom vremenu i nemogućnosti imunološkog sustava takvih pacijenata na adekvatnu obranu. (36)

2.6.3. *Dijabetes*

Dijabetičari, posebno oni ovisni o inzulinu, pokazuju veći rizik obolijevanja od sistemskih infekcija i često imaju neki oblik disfunkcije leukocita, što može doprinijeti većoj incidenciji infekcija. (38) Dijabetičari ovisni o inzulinu, posebno oni koji loše kontroliraju svoju bolest, podložni su infekcijama. Zbog toga se kod tih pacijenata preporuča primjena antibiotika prije invazivnog stomatološkog zahvata, ali općenito nije potrebno kod onih koji svoju bolest drže pod kontrolom te kod onih bolesnika koji nisu ovisni o inzulinu. (39)

3. RASPRAVA

Vremenom su se smjernice za profilaksu infektivnog endokarditisa mijenjale. Razlog tomu je smanjenje indikacija za počinjanje kemoprofilakse zbog manjka dokaza o djelotvornosti istih. Problem je provesti kliničke studije djelotvornosti kemoprofilakse zbog niske učestalosti infektivnog endokarditisa, iako broj oboljelih od IE raste i u Hrvatskoj i u svijetu.

Prilikom odluke o provođenju kemoprofilakse potrebno je razmotriti dvije komponente koje pogoduju nastanku IE-a. Nazočnost rizičnih čimbenika za nastanak IE-a kod bolesnika (npr. srčane greške) i rizik od bakteriemije tijekom postupka prije kojeg bi trebalo započeti provođenje kemoprofilakse. Novije smjernice znatno su reducirale srčane greške kod kojih je potrebno provođenje kemoprofilakse. (40, 41) Zaključak smjernica je da se antibiotska profilaksa više rutinski ne preporučuje. Epidemiološka studija koja je dovela do revizije smjernica NICE (National Institute for Health and Care Excellence) pokazala je trend porasta učestalosti IE-a nakon njihove implementacije. (42) Pad propisivanja amoksicilina ili klindamicina nakon implementacije smjernica iznosio je 89%. Nasuprot tomu, nakon 2008. godine došlo je do mjesečnog porasta učestalosti IE-a od 0,11 bolesnika na 10 milijuna, što je bilo značajno više od očekivanoga. NICE daje objašnjenje kako porast oboljelih od IE nije uzrokovan redukcijom profilakse, već ovisi o drugim čimbenicima koji pridonose učestalosti IE-a. (43,44)

U Hrvatskoj se među doktorima dentalne medicine najčešće koriste AHA smjernice iznesene prethodno u diplomskom radu. Razlog tomu je manja rigidnost smjernica te su najprimjenjivije uzme li se u obzir higijena usne šupljine u našoj zemlji, demografski nepovoljna situacija s porastom broja starijih osoba.

4. ZAKLJUČAK

Antibiotksa profilaksa je bitan alat u prevenciji obolijevanja od bakterijski uzrokovanih bolesti među koje spada i infektivni endokarditis. Općenito, kod zdrave populacije, imunološki sustav sposoban je obraniti se od prolaznih bakterijemija koje se svakodnevno događaju u našem tijelu uzrokovane pranjem zuba, čišćenjem zubnom svilom itd. Također, podvrgnuti invazivnijim stomatološkim zahvatima, zdravi pacijenti ne bi trebali imati nikakve komplikacije. Problem nastaje kod onih pacijenata koji spadaju u rizičnu skupinu, tj. osobe koje boluju od određenih srčanih bolesti, osobe koje su imunokompromitirane te osobe koje boluju od sistemnih bolesti koje im onemogućavaju fiziološki rad imunološkog sustava, bilo zbog lijekova koje koriste u terapiji ili zbog same prirode bolesti.

Antibiotici u profilaksi omogućuju da se tijekom stomatološkog zahvata spriječi prolazak bakterija u sistemni krvotok u toj mjeri da dođe do bakterijemije i posljedično ugrozi navedene medicinski kompromitirane bolesnike.

Infektivni endokarditis glavni je razlog primjene antibiotika u profilaksi. Smjernice koje postoje najvećim dijelom se orijentiraju na prevenciju te bolesti. Unatoč tome što je incidencija IE u svijetu niska, ona polako raste, stoga je potreba za upoznavanjem doktora dentalne medicine o indikacijama pravilne primjene kemoprofilakse u porastu.

Porast je opravdan kako bi se omogućilo doktorima da pomoću smjernica i vlastitog iskustva pravilno procijene u kojem je trenutku i kod kojeg pacijenta profilaksa opravdana te da se onemogući njena pretjerana primjena i posljedična antibiotska rezistencija, koje se mogu javiti zbog straha i neznanja samog doktora dentalne medicine.

5. LITERATURA

1. English Oxford Living Dictionaries [Internet]. Oxford: Oxford University Press. 2018. Available from: <https://en.oxforddictionaries.com/definition/prophylaxis>. [cited 2018 August 5].
2. Miletić, I.; Šegović, S.; Anić, I. 2007. Antibiotici u endodonciji. *Hrvatski stomatološki vjesnik*. 14/4. 4–8.
3. Segura-Egea, JJ.; Martin-Gonzalez, J.; Jimenez-Sanchez, MDC; Crespo-Gallardo, I.; SaucoMarquez, JJ.; Velasco-Ortega, E. 2017. *Worldwide pattern of antibiotic prescription in endodontic infections*. *Int Dent J*. 67/4. 197–205.
4. Ramu, C.; Padmanabhan TV. 2012. *Indications of antibiotic prophylaxis in dental practice- review*. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2/9. 749 – 54.
5. Salaj, M. 2010. *Antibiotici u dječjoj stomatologiji*. Magistarski rad. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb. 49 str.
6. Bebek, B. 2012. *Doprinos doktora dentalne medicine u izvanbolničkoj nacionalnoj potrošnji propisivanju antibiotika u Republici Hrvatskoj*. Doktorski rad. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb. 130 str.
7. Linčir, I. 2011. *Farmakologija za stomatologe*. 3. izdanje. Medicinska naklada. Zagreb. 465 str.
8. Pub Chem 17. [Internet]. Rockville Pike: U.S. National Library of Medicine; 2018 [cited 2018 August 10]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/penicillin_g#section=Information-Sources
9. Pub Chem 17. [Internet]. Rockville Pike: U.S. National Library of Medicine; 2018 [cited 2018 August 10]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/penicillin_v#section=Top
10. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/penicillin_v#section=Top
11. Bebek, B. 2012. *Doprinos doktora dentalne medicine u izvanbolničkoj nacionalnoj potrošnji i propisivanju antibiotika u Republici Hrvatskoj*. Doktorski rad. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb. 129 str.
12. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Moore, P. K. 2006. *Farmakologija*. 5. izdanje. Golden Marketing. Zagreb. 797 str.
13. Linčir, I. 2011. *Farmakologija za stomatologe*. 3. izdanje. Medicinska naklada. Zagreb. 465 str.
14. Macan, D. 2003. *Primjena antimikrobnih lijekova u stomatologiji*. Sonda. 5. 8–9.

15. Linčir, I. 2011. *Farmakologija za stomatologe*. 3. izdanje. Medicinska naklada. Zagreb. Poglavlje 3.1.3.3. Cefalosporini. str. 109–110.
16. Linčir, I. 2011. *Farmakologija za stomatologe*. 3. izdanje. Medicinska naklada. Zagreb. Poglavlje 3.1.7. Makrolidi. str. 118–119.
17. Linčir, I. 2011. *Farmakologija za stomatologe*. 3. izdanje. Zagreb. Medicinska naklada. Poglavlje 3.1.7. , Makrolidi. str. 119–120.
18. European Society of Cardiology [Internet]. Brussel. European Society of Cardiology. 2018. Available from: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>. [cited 2018 August 7].
19. Petrač, Dubravko i suradnici. 2009. *Interna medicina*. Prvo izdanje. Zagreb. Medicinska Naklada; 1.10.2. Infektivni endokarditis. str. 87–88.
20. MSD priručnik dijagnostike i terapije [internet]. Split: Placebo. 2014. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kardiologija/endokarditis/infektivni-endokarditis>. [cited 2018 August 5].
21. Wilson, W.; Taubert, KA.; Gewitz, M.; Lockhart, PB.; Baddour, LM.; Levison, M.; 2007 et al. *Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From The American Heart Association*. Circulation.115:1
22. Baddour LM, Bettman MA, Bolger AF, Bolger A, Ferrieri P. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. Circulation 2003;108(16):2015-31
23. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al on behalf of the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. A summary of the update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management. J Am Dent Assoc 2011;142(2):159-65.
24. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management. Circulation 2010;121(3):458-77.
25. Hong CHL, Allred R, Napenas JJ, Brennan MT, Baddour LM, Lockhart PB. Antibiotic prophylaxis for dental procedures to prevent indwelling venous catheter-related infections. Am J Med 2010;123(12):1128-33 (4):458-74.
26. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and

- Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. J Am Dent Assoc 2008;139 Suppl:3S-24S.
27. ESC Guidelines for Perioperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-Cardiac Surgery (European Heart Journal 2009;doi:10.1093/eurheartj/ehp337)
28. Macan, D. 2003. *Primjena antimikrobnih lijekova u stomatologiji*. Sonda. 5. 8–9
29. Morrow SG. Use and abuse of antibiotics [Internet]. Chicago: American Association of Endodontists; 2012 [cited 2018 July 29]. Available from: http://www.aae.org/uploadedfiles/publications_and_research/endodontics_colleagues_for_excellence_newsletter/ecfewinter12final.pdf
30. ADA American Dental Association. [Internet]. Chicago: ADA; 2018 [cited 2018 August 5]. Available from: <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/antibiotic-stewardship>
31. Torabinejad, M.; Walton, RE. 2009. *Endodoncija: Načela i praksa*. 4. izdanje. urednik Anić, I. Naklada Slap. Jastrebarsko. 475 str.
32. Aminoshariae A, Kulild J. Premedication of patients undergoing dental procedures causing bacteremia after total joint arthroplasty. J Endod 2010;36(6):974-7.
33. American Academy of Orthopaedic Surgeons. [Internet]. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2018 [cited 2018 August 7]. Available from: <http://www.aaos.org/about/papers/advis.asp>
34. Berbari EF, Osmon DR, Carr A, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: A hospital-based prospective case-control study. Clin Infect Dis 2010;50(1):8-16. Erratum in: Clin Infect Dis 2010;50(6):944.
35. Little JW, Jacobson JJ, Lockhart PB, American Academy of Oral Medicine. The dental treatment of patients with joint replacements: A position paper from the American Academy of Oral Medicine. J Am Dent Assoc 2010;141 (6):667-71
36. Harris R, Kelly MA. Antibiotic prophylaxis of the dental patient. Gen Dent 1990;38:212-5
- Chiodo G, Tolle SW, Bartley M. Antibiotic prophylaxis for dental treatment: review and update. Ill Dent J 1990;59:599-602
37. Chiodo G, Tolle SW, Bartley M. Antibiotic prophylaxis for dental treatment: review and update. Ill Dent J 1990;59:599-602

38. Pallasch T. Antibiotic prophylaxis: the clinical significance of its recent evolution. *J Calif Dent Assoc* 1997;25:619-32.
39. Shetty V, Bertolami C. The physiology of wound healing. In: Peterson LJ, ed. *Principles of oral and maxillofacial surgery*. Philadelphia: Lippincott; 1992:3-18
40. Hupp J. Medical management of the surgical patient. In: Peterson LJ, ed. *Principles of oral and maxillofacial surgery*. Philadelphia: Lippincott; 1992:19-48
41. Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005;91:715-8. doi: 10.1136/hrt.2003.033183
42. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ i sur. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.
43. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B i sur. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015;385:1219-28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62007-9
44. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM i sur. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011;342:d2392. doi: 10.1136/bmj.d2392.
45. DeSimone DC, Wilson WR, Baddour LM. Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011: The Devil Is in the Details. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1201–2. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.079.

6. ŽIVOTOPIS

Doris Pelc rođena je u Zagrebu. Odrasla je u Velikoj Gorici gdje je pohađala OŠ Nikole Hribara i Gimnaziju Velika Gorica. Godine 2012. upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu koji završava u roku, 2018. godine. Za vrijeme studiranja asistirala je u ordinacijama u Zagrebu i Velikoj Gorici.